

抗癫痫药物的基因组学研究进展^Δ

史菁菁^{1*}, 廖清船², 于 锋^{1#}(1.中国药科大学临床药学教研室, 南京 210009; 2.南京医科大学附属南京儿童医院, 南京 210008)

中图分类号 R971^{*}.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)01-0089-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.01.32

摘要 目的:明确遗传多态性的特性和影响,促进癫痫个体化治疗的开展。方法:就涉及抗癫痫药物的代谢、转运、作用靶点以及毒副作用的相关基因单核苷酸多态性对癫痫治疗的影响进行综述。结果与结论:个体基因型与抗癫痫药物疗效、毒副作用之间存在着明显关系,基因多态性在患者对药物的反应过程中有着不可忽视的影响。将有可能根据患者的基因型选用合适的药品与剂量,实现一个更精确的个体化用药。

关键词 癫痫;药物基因组学;基因多态性;个体化治疗

癫痫是一种临床常见的由多种病因引起的慢性、反复性发作的神经系统疾病。癫痫患者需要长期甚至终生服用抗癫痫药物(Antiepileptic drugs, AEDs)进行治疗。但临床上经常观察到相同剂量的同一种AEDs作用于不同的患者,其疗效或毒副作用存在显著的个体差异。该异质可导致部分患者出现治疗无效、严重毒副作用甚至死亡。随着分子生物学的发展,现在普遍认为个体基因差异是影响药物反应差异的重要因素之一,药物基因组学就是通过研究与药物疗效和毒副作用相关的基因多态性,阐明遗传因素对药物反应的影响。为明确遗传多态性的特性和影响,促进癫痫个体化治疗的开展,本文就涉及AEDs的代谢、转运、作用靶点以及毒副作用的相关基因单核苷酸多态性(SNP)对癫痫治疗的影响进行以下综述。

1 代谢酶

参与AEDs在体内代谢的I相代谢酶主要是细胞色素P₄₅₀(CYP)酶系,CYP有多个亚家族,一些临床常用的AEDs及其主要代谢方式或酶见表1。

表1 常用的AEDs及其主要代谢方式或酶

药物	代谢方式或酶
卡马西平	CYP3A4, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A6, UBG2B
丙戊酸	50%经由UGT, CYP2C9, CYP2C19代谢
苯妥英	CYP2C9, CYP2C1, UGT
苯巴比妥	CYP2C9, CYP2C19
扑米酮	CYP2C9, CYP2C19
加巴喷丁	95%以原型从肾脏排泄
噻加宾	CYP3A4, UGT
托吡酯	80%经肾脏以原型排出,其余由CYP2C9, CYP2C19代谢
非氨酯	CYP2E1, CYP3A4, CYP2C19
拉莫三嗪	70%与UGT1A4结合,10%以原型排泄

目前关于CYP2C19和CYP2C9基因多态性对AEDs影响

^Δ 基金项目:南京市医学科技发展项目资助(No.YKK10052、YKK09077);2011年中国药科大学基本科研业务费专项资金资助项目(No.JKY2011089)

* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:nj_jing1022@163.com

通信作者:教授,硕士研究生导师。研究方向:临床药学。电话:025-83271262。E-mail:yufengcpu@163.com

的研究比较深入^[1]。黄越等^[2]根据患者CYP2C19或CYP2C9基因变异情况,将患者分为强代谢者(EM:CYP2C19、CYP2C9均为野生型纯合子)、中间代谢者(IM:CYP2C19*1/*2或CYP2C19*1/*3杂合子)与弱代谢者(PM:CYP2C19*2/*2、CYP2C19*2/*3或CYP2C19*1/*2合并CYP2C9*1/*3突变型纯合子),服用同等剂量苯妥英后,PM患者血药浓度比EM患者高34%,因而对携带有弱代谢基因型的PM患者应适当减少给药剂量,避免药物毒性的产生。另一研究^[3]验证了上述结论,在服用苯妥英后出现神经毒性的58例印度癫痫患者中,CYP2C9*3突变基因是出现神经毒性的主要危险因素[比值比(OR)=15.3],其原因与CYP2C9*3突变导致苯妥英清除率降低有关。CYP2C9基因型也影响AEDs疗效,在402名接受单药或多药治疗的癫痫患者中,CYP2C9弱代谢基因型(*1/*2、*1/*3或*2/*3)患者疗效较好,出现耐药的风险较低(OR=0.60),其原因也可能与弱代谢基因型患者药物消除较慢因而药效增强有关^[4]。

丙戊酸作为一线AEDs,其代谢过程涉及到CYP2C9、CYP2C19、CYP2A6以及CYP2B6等CYP酶系。研究发现,携带CYP2C19*2、CYP2A6*4(CYP2A6 deleted)或CYP2B6*6(516G>T)等变异基因的患者服用丙戊酸后,其标准化稳态血药浓度明显高于野生型患者,因而对于上述弱代谢基因型患者均适当降低丙戊酸用量^[5]。值得注意的是,该研究发现CYP2A6*4、CYP2B6*6等位基因在我国人群的分布频率较高(分别为13.2%和24.3%),但是否影响其他AEDs的代谢目前还未见报道,有必要进行更深入和全面的探讨。

丙戊酸治疗过程最常见的不良反应是肝毒性反应,其总发生率为1:20 000,在2岁以下多药治疗的儿童中发生率高达1:600。谷胱甘肽S-转移酶(GSTs)是体内生物转化最重要的II相代谢酶之一,GSTs基因多态性主要表现为GSTM1或GSTT1基因缺失。在接受丙戊酸治疗的患者中, γ -谷氨酰转肽酶(GGT)升高与GSTM1和GSTT1基因缺失有一定的关联,与GSTM1野生型患者相比,GSTM1基因缺失型患者较易出现GGT异常升高(OR=2.8),而GSTM1和GSTT1基因双缺失患者更易出现GGT异常升高(OR=6.5)^[6]。另一研究^[7]报道,卡

马西平治疗后丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶水平增高也与患者GSTM1基因缺失有关,提示GSTM1基因缺失可能是丙戊酸、卡马西平等AEDs致肝毒性的危险因素,但目前同类研究尚不多,且GSTM1和GSTT1双缺失基因型与严重肝毒性是否相关也有待进一步研究。

2 转运体

P糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)是一种位于细胞膜上的ATP依赖的药物输出泵,由ATP结合盒B亚家族1(ABCB1)基因所编码,P-gp可将药物从大脑组织中移除,影响AEDs的临床疗效。目前,ABCB1基因多态性与难治性癫痫的关系已成为研究的热点,其中C3435T和G2677T/A变异位点相关研究较多。Siddiqui A等^[8]首先报道ABCB1基因C3435T多态性与AEDs耐药相关,3435CC基因型个体P-gp表达量与活性明显增强,发生耐药的风险增加(OR=2.66)。在64例中国癫痫患者中,ABCB1 3435CC基因型在难治性癫痫组中的分布频率(64.5%)高于治疗有效组(18.2%),差异有统计学意义^[9]。然而也有研究^[10]认为C3435T与AEDs耐药并无相关性,在一项有7 067例患者纳入的荟萃分析中,未发现ABCB1 C3435T及另外2个SNP位点C1236T、G2677T/A与难治性癫痫的相关性。

针对SNP位点分布的种族差异,以及患者年龄、性别、不同癫痫发作类型等潜在因素的影响,一些更有针对性的研究工作已经开展。Kwan P等^[11]以464例我国汉族癫痫患者为研究对象,分析了12个标签SNP(tag SNP)位点与AEDs耐药的相关性,结果显示rs3789243位点C等位基因和G2677T/A位点T/A等位基因与AEDs耐药相关,但此种相关性仅限于男性患者,而在女性患者中不存在,并且仅与局灶性癫痫相关而与特发性全身性癫痫无关;Sayyah M等^[12]报道3435CC基因型的伊朗女性患者易对AEDs耐药;Lazarowski A等^[13]也报道1236CC/CT基因型的女性癫痫患者有更多的耐药情况发生。上述研究提示ABCB1基因型与AEDs耐药的相关性可能受到种族、性别的影响。另外年龄也是影响因素之一,有研究^[14]发现成人难治性癫痫患者ABCB1 3435TT和2677TT基因型频率显著低于ABCB1 3435CC和2677GG基因型,但这种分布差异在儿童难治性癫痫患者中并未体现出来。若考虑病因学因素,则仅在症状性癫痫患者中发现3435TT基因型在耐药组中的分布频率低于CC基因型($P=0.003$),而在特发性和隐源性癫痫患者中基因型分布未发现明显差异。上述研究表明,难治性癫痫属于复杂的多基因遗传疾病,单纯分析其中单个位点的多态性往往不能得出基因型和表型的真实关系。未来的研究可考虑采用tag SNP特异地识别某一体型进行研究,并应考虑种族、年龄、性别等其他因素的影响。

3 作用靶点

癫痫是一种“离子通道病”,许多AEDs如卡马西平、苯妥英、拉莫三嗪主要是通过阻滞神经钠通道而发挥作用的,丙戊酸、托吡酯的抗癫痫作用也部分是通过阻滞神经钠通道而实现。SCN1A基因编码钠通道 α 亚单位,其表达对AEDs临床应用具有非常重要的影响。目前研究者们关注最多的是位于SCN1A基因5号内含子的G91A变异(SCN1A IVS5-91 G>A)对AEDs的影响,Tate SK等^[15]报道A等位基因可使患者对卡马

西平或苯妥英的耐受量增加,AA、AG和GG基因型患者卡马西平最大耐受量分别为1 313、1 225和1 083 mg,苯妥英最大耐受量分别为373、340和326 mg,其差异具有统计学意义。另一项研究^[16]显示,AA、AG和GG基因型患者拉莫三嗪有效剂量也有显著差异,分别为(142.4±15.43)、(113.75±1.13)和(85.7±7.4) mg/d。除此以外,该SNP位点还被发现与卡马西平耐药相关,AA基因型患者易对卡马西平耐药(OR=2.7)^[17]。由于SCN1A IVS5-91 G>A多态性导致钠通道功能的改变,从而影响了一些AEDs作用效果,临床上可表现为最大耐受量、有效剂量改变或出现耐药,要进一步确定其影响程度和机制,还需要对更多种族人群进行大样本的研究。

除了SCN1A IVS5-91 G>A以外,Lakhan R等^[18]对SCN1A c.3184 A>G和SCN2A c.56 G>A对AEDs的影响进行了研究,结果显示SCN1A c.3184 A>G基因型是癫痫发病的危险因素(OR=1.76),而SCN2A c.56 G>A等位基因携带患者易对多种AEDs耐药(OR=1.62),但目前这些新的多态性位点与癫痫的关系研究仍较少,今后有必要进行更深入的研究。

4 其他相关基因

皮肤药品不良反应(Cutaneous adverse drug reactions, cADR)是AEDs最常见的不良反应,包括皮疹和可威胁生命的严重皮肤反应,如Stevens-Johnson综合征(SJS)/毒性表皮坏死松解症(TEN),其死亡率可高达30%。Chung WH等^[19]在我国汉族人群首次报道了HLA-B*1502等位基因与卡马西平导致的SJS密切相关,发生SJS的患者携带HLA-B*1502等位基因频率为100%(44/44),而普通人群中仅为8.6%。Ikeda H等^[20]检测了15例服用卡马西平后发生cADR的日本癫痫患者(其中10例发生轻微cADR,5例发生SJS)的HLA基因型,发现HLA-B*1518、HLA-B*5901和HLA-C*0704等位基因携带患者发生严重cADR的风险较高(OR>10),HLA-A*2402-B*5901-C*0102单体型患者发生严重cADR的相对风险值为16.09,提示HLA-B*5901有可能成为日本人群卡马西平导致SJS的风险标志。但由于此报道样本量小,仍需进一步的研究去验证这一结论。

一些较老的AEDs,如丙戊酸、苯巴比妥、苯妥英等可使某些先天性畸形如神经管缺陷(NTDs)的发生率提高2~3倍,因而一直是癫痫治疗的一个挑战。四氢叶酸还原酶(MTHFR)是体内叶酸代谢的关键酶,MTHFR基因最常见的2个SNP是677C>T和1298A>C,可导致酶活性降低。有报道^[21]怀孕期间服用丙戊酸等AEDs的孕妇中,677TT基因型孕妇怀有NTDs后代的概率是CC基因型患者的3~4倍。高同型半胱氨酸血症是心血管疾病的危险因素,服用AEDs的癫痫患者若不补充叶酸,72.9%的患者在6个月后发生高同型半胱氨酸血症,其中服用酶诱导型AEDs(如卡马西平、苯妥英、苯巴比妥等)且MTHFR基因型为677TT/1298AA者所占比例(39%)最高。另有报道^[22]对AEDs单药(包括卡马西平、苯巴比妥、奥卡西平、拉莫三嗪、左乙拉西坦)治疗的患者,677TT基因型患者高同型半胱氨酸水平明显较高。因而检测MTHFR基因型,有助于预测先天性畸形或高同型半胱氨酸血症的发生风险,并据此采取一定的防治措施。

5 结论

综上所述,患者的基因差异明显影响AEDs的治疗效果和毒副作用,然而还有一些关键问题有待解决。首先,除了HLA-B*1502与卡马西平导致SJS的研究已取得成果并应用于临床用药外,其他与AEDs治疗相关的遗传标记仍有待于大样本临床试验的验证;其次,个体对AEDs的反应是由多基因遗传所决定的,任何单一基因所起的作用都是有限的,因而有必要在单体水平或通过全基因组关联研究对一系列相关候选基因进行系统分析,从而明确真正起作用的基因;最后,这些遗传变异的生物学意义还有待阐明。尽管如此,随着新技术及研究方法的不断完善,基因型必将会成为指导AEDs合理应用的主要指标,实现更精确的个体化用药。

参考文献

[1] 吴逢波,陈泽莲,徐王廷,等.CYP2C9基因多态性与合理用药研究[J].中国药房,2007,18(29):2308.

[2] 黄越,杨静芳,齐晓涟,等.CYP2C19和CYP2C9基因型与苯妥英血药浓度关系的影响研究[J].中华医学杂志,2004,84(20):1686.

[3] Kesavan R, Narayan SK, Adithan C. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on phenytoin-induced neurological toxicity in Indian epileptic patients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010,66(7):689.

[4] Lakhan R, Kumari R, Singh K, et al. Possible role of CYP2C9 & CYP2C19 single nucleotide polymorphisms in drug refractory epilepsy[J]. *Indian J Med Res*, 2011, 134:295.

[5] 谭兰,郁金泰,欧江荣,等.细胞色素P₄₅₀等位基因多态性与丙戊酸钠血药浓度的相关性[J].临床神经病学杂志,2009,22(3):168.

[6] Fukushima Y, Seo T, Hashimoto N, et al. Glutathione-S-transferase (GST) M1 null genotype and combined GSTM1 and GSTT1 null genotypes are risk factors for increased serum gamma-glutamyltransferase in valproic acid-treated patients[J]. *Clin Chim Acta*, 2008, 389(1/2):98.

[7] Ueda K, Ishitsu T, Seo T, et al. Glutathione S-transferase M1 null genotype as a risk factor for carbamazepine-induced mild hepatotoxicity[J]. *Pharmacogenomics*, 2007,8(5):435.

[8] Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(15):1442.

[9] 郑兴珍,武士京,夏敏,等.难治性癫痫的耐药性与多药耐药基因MDR1 C3435T多态性的相关研究[J].中风与神经疾病杂志,2009,26(1):44.

[10] Haerian BS, Lim KS, Tan CT, et al. Association of ABCB1 gene polymorphisms and their haplotypes with re-

sponse to antiepileptic drugs: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pharmacogenomics*, 2011,12(5):713.

[11] Kwan P, Wong V, Ng PW, et al. Gene-wide tagging study of association between ABCB1 polymorphisms and multidrug resistance in epilepsy in Han Chinese[J]. *Pharmacogenomics*, 2009,10(5):723.

[12] Sayyah M, Kamgarpour F, Maleki M, et al. Association analysis of intractable epilepsy with C3435T and G2677T/A ABCB1 gene polymorphisms in Iranian patients[J]. *Epileptic Disord*, 2011,13(2):155.

[13] Lazarowski A, Czornyj L. Potential role of multidrug resistant proteins in refractory epilepsy and antiepileptic drugs interactions[J]. *Drug Metabol Drug Interact*, 2011, 26(1):21.

[14] Sánchez MB, Herranz JL, Leno C, et al. Genetic factors associated with drug-resistance of epilepsy: relevance of stratification by patient age and aetiology of epilepsy[J]. *Seizure*, 2010,19(2):93.

[15] Tate SK, Depondt C, Sisodiya SM, et al. Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005,102(15):5507.

[16] Krikova EV, val'Dman EA, Avakian GN, et al. Association study of the SCN1 gene polymorphism and effective dose of lamotrigine[J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2009,109(10):57.

[17] Abe T, Seo T, Ishitsu T, et al. Association between SCN1A polymorphism and carbamazepine-resistant epilepsy[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2008,66(2):304.

[18] Lakhan R, Kumari R, Misra UK, et al. Differential role of sodium channels SCN1A and SCN2A gene polymorphisms with epilepsy and multiple drug resistance in the north Indian population[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009,68(2):214.

[19] Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome[J]. *Nature*, 2004, 428(6982):486.

[20] Ikeda H, Takahashi Y, Yamazaki E, et al. HLA class I markers in Japanese patients with carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(2):297.

[21] Dean J, Robertson Z, Reid V, et al. Fetal anticonvulsant syndromes and polymorphisms in MTHFR, MTR, and MTRR[J]. *Am J Med Genet A*, 2007,143A(19):2303.

[22] Belcastro V, Striano P, Gorgone G, et al. Hyperhomocysteinemia in epileptic patients on new antiepileptic drugs[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(2):274.

(收稿日期:2012-04-10 修回日期:2012-06-07)